

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2003/002083



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCT 1820-01912/hj	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/002083	International filing date (day/month/year) 28 February 2003 (28.02.2003)	Priority date (day/month/year) 06 March 2002 (06.03.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 47/48, C08B 31/18		
Applicant BIOTECHNOLOGIE - GESELLSCHAFT MITTELHESSEN MBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 06 October 2003 (06.10.2003)	Date of completion of this report 26 July 2004 (26.07.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/002083

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-24 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____ 1-36 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/002083

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☒ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

See attached

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-30

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3

Lack of unity of invention

The international application contains several inventions or groups of inventions that are not linked by a single general inventive concept (PCT Rule 13.1), namely:

- I: claims 1 to 30
- II: claims 31 to 35
- III: claim 36

PCT Rule 13.1 stipulates that all inventions of an application must be linked by a single general concept (a common technical problem). This concept must also be novel and inventive.

In the present case, the general concept consists of the provision of methods for producing a hydroxyalkyl starch oxidized at the terminal aldehyde group. A concept of this type and the corresponding solutions have, however, already been described in the prior art (see, for example, D1: WO 98 01158 A). Furthermore, no additional technical features that could be regarded as special technical features were found. Thus there is a lack of unity of invention under PCT Rule 13.1 and 13.2 both with regard to the special technical features and with regard to the problems solved by the specified groups of claims.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 03/02083

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	2-4, 18, 23-26	YES
	Claims	1, 5-17, 19-22, 27	NO
Inventive step (IS)	Claims	23-26	YES
	Claims	1-22, 27-30	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-19, 21-30	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. This report makes reference to the following documents:

D1: WO 98 01158 A (SOMMERMEYER KLAUS; EICHNER WOLFRAM (DE); FRESENIUS AG (DE)) 15 January 1998 (1998-01-15)

D2: WO 99 49897 A (HEMOSOL INC) 7 October 1999 (1999-10-07), cited in the application

2. The present application fails to meet the requirements of PCT Article 33(1) because the subject matter of claims 1, 5 to 17, 19 to 22 and 27 is not novel within the meaning of PCT Article 33(2).

2.1 D1 discloses a biologically active hemoglobin-hydroxyethyl starch conjugate (page 7, lines 23-28) characterized in that the hemoglobin and the hydroxyethyl starch in the conjugate are linked to one another selectively via amide bonds between free amino groups of the hemoglobin and the reducing end groups, in oxidized form, of the hydroxyethyl starch (claims and examples 1 to 3)

Based upon current knowledge, it must be

concluded that all the features of claims 1, 5 to 17, 19 and 20 of the present application can be derived from D1.

2.2 D2 discloses a method for producing a biologically active hemoglobin-hydroxyethyl starch conjugate characterized in that, in an aqueous solution, the hemoglobin and the hydroxyethyl starch in the conjugate are linked to one another via amide bonds between free amino groups of the hemoglobin and reducing aldehyde groups (including also the terminal aldehyde groups), in oxidized form, of the hydroxyethyl starch (claims). D2 therefore discloses the features of claims 1, 5 to 8, 10, 12-17, 19-22 and 27 of the present application.

3. Dependent claims 2 to 4, 18 and 28 to 30 do not contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the PCT requirements with regard to novelty and inventive step.
4. The combination of features in dependent claims 23 to 26 relates to the selective oxidation of the terminal aldehyde group of the hydroxyalkyl starch molecule in an aqueous solution and is neither known nor obvious from the available prior art.
5. Claim 20 relates to subject matter which, in the opinion of this Authority, falls under PCT Rule 67.1(iv). Consequently, no expert opinion has been established in respect of the industrial applicability of the subject matter of said claim (PCT Article 34(4)(a)(i)).

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT
(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 21 JUL 2004

WIPO

PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts PCT 1820-01912/hj	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02083	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28.02.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 06.03.2002
Internationale Patenklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K47/48		
Anmelder BIOTECHNOLOGIE-GESELLSCHAFT MITTELHESSEN MBH et al		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 08.10.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 26.07.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Schwachtgen, J-L Tel. +49 89 2399-8933 

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**Internationales Aktenzeichen **PCT/EP 03/02083****I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-24 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-36 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**Internationales Aktenzeichen **PCT/EP 03/02083**

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:

- ☒ die Ansprüche eingeschränkt.
☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.

2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.

3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3

- ☐ erfüllt ist.
☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:

siehe Beiblatt

4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:

- ☐ alle Teile.
☒ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. 1-30 beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung1. Feststellung
Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 2-4, 18, 23-26

Nein: Ansprüche 1, 5-17, 19-22, 27

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche 23-26

Nein: Ansprüche 1-22, 27-30

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Ja: Ansprüche: 1-19, 21-30

Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02083

Zu Punkt IV**Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung**

Die internationale Anmeldung enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, die nicht durch eine einzige allgemeine erfinderische Idee verbunden sind (Regel 13.1 PCT), nämlich:

- I: Ansprüche 1-30
- II: Ansprüche 31-35
- III: Anspruch 36

Die Regel 13.1 PCT verlangt dass allen Erfindungen einer Anmeldung eine einzige allgemeine Idee (ein gemeinsames technisches Problem) zugrunde liegt. Diese Idee muß auch neu und erfinderisch sein.

Im vorliegenden Fall besteht die allgemeine Idee aus der Bereitstellung von Verfahren zur Herstellung einer an der endständigen Aldehydgruppe oxidierter Hydroxyalkylstärke. Ein solches Konzept und die entsprechenden Lösungen sind aber bereits im Stand der Technik beschrieben worden (Siehe zum Beispiel D1: WO 98 01158 A). Des weiteren konnten keine weiteren technische Merkmale, die als besondere technische Merkmale angesehen werden könnten, gefunden werden. Somit liegt weder hinsichtlich der besonderen technischen Merkmale noch hinsichtlich der gelösten Probleme zwischen den genannten Gruppen von Ansprüchen Einheitlichkeit der Erfindung nach Regeln 13.1 und 13.2 PCT vor.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 98 01158 A (SOMMERMEYER KLAUS ;EICHNER WOLFRAM (DE); FRESENIUS AG (DE)) 15. Januar 1998 (1998-01-15)

D2: WO 99 49897 A (HEMOSOL INC) 7. Oktober 1999 (1999-10-07) in der Anmeldung erwähnt

BEST AVAILABLE COPY

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02083

2. Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1, 5-17, 19-22 und 27 im Sinne von Artikel 33(2) PCT nicht neu ist.
 - 2.1. Das Dokument D1 offenbart ein biologisch aktives Hämoglobin-Hydroxyethylstärke-Konjugat (Seite 7, Linie 23-28), dadurch gekennzeichnet, dass das Hämoglobin und die Hydroxyethylstärke in dem Konjugat selektiv über Amidbindungen zwischen freien Aminogruppen des Hämoglobins und in oxidierte Form vorliegenden reduzierenden Endgruppen der Hydroxyethylstärke miteinander verknüpft sind (Ansprüche und Beispiele 1-3).
Nach dem jetzigen Stand der Erkenntnisse, muß zu dem Schluss gekommen werden, dass D1 nacharbeitbar alle Merkmale der Ansprüche 1, 5-17, 19 und 20 der vorliegenden Anmeldung zu offenbaren.
 - 2.2. Das Dokument D2 offenbart ein Verfahren zur Herstellung eines biologisch aktiven Hämoglobin-Hydroxyethylstärke-Konjugats, dadurch gekennzeichnet, dass in wässriger Lösung das Hämoglobin und die Hydroxyethylstärke in dem Konjugat über Amidbindungen zwischen freien Aminogruppen des Hämoglobins und in oxidierte Form vorliegenden reduzierenden Aldehydgruppen (darunter auch die endständige Aldehydgruppe) der Hydroxyethylstärke miteinander verknüpft werden. (Ansprüche). D3 offenbart demnach die Merkmale der Ansprüche 1, 5-8, 10, 12-17, 19-22 und 27 der vorliegenden Anmeldung.
3. Die abhängigen Ansprüche 2-4, 18, 28-30 enthalten keine weiteren Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen eines Anspruchs, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit bzw. erfinderische Tätigkeit erfüllen.
4. Die in den abhängigen Ansprüchen 23-26 enthaltene Merkmalskombination bezieht sich auf die selektive Oxidation der endständigen Aldehydgruppe des HAS Moleküls in wässriger Lösung und ist aus dem vorliegenden Stand der Technik weder bekannt, noch wird sie durch ihn nahegelegt.

21. JUL. 2004 14:32

EP MÜNCHEN +49 89 23994465

NR. 6883 S. 7/7

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02083

5. Der Anspruch 20 bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

BEST AVAILABLE COPY